

# [ACTUALIZACIONES EN CARDIOLOGÍA]

## [ABLACIÓN DE ARTERIAS RENALES]

### ÍNDICE:

Editorial.....Pág 3

Revisión del tema.....Pág 3

[www.castellanacardio.es](http://www.castellanacardio.es) [Nº 2 - 2014]



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD  
CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA**

**Presidente**

Dr. Manuel Abeytua Jiménez

**Vicepresidente**

Dr. Sergio García Ortego

**Secretario**

Dr. David Martí Sánchez

**Tesorera**

Dra. Petra Sanz Mayordomo

**Presidenta Electa – Editora**

Dra. Nieves Tarín Vicente

**Página Web**

Dr. Ramón Bover Freire

**Vocal de Acreditaciones**

Dr. Miguel Castillo Orive

**Vocal de Formación y Comité Científico**

Dr. Lorenzo Silva Melchor

**Vocal de Relación con Soc. Científicas**

Dr. Carlos Escobar Cervantes

**Vocal de Relación con Universidades**

Dr. Lorenzo López Bescós

**Vocal de Castilla-La Mancha - Vicepresidente Electo**

Dr. Juan Carlos Gallego Page

**Vocal de La Rioja**

Dr. Adrián Beloscar Llorca†

© Sociedad Castellana de Cardiología 2014

<http://www.castellanacardio.es/>

C/Santa Isabel, 51. 28012 Madrid

Editora: Dra. M<sup>a</sup> Nieves Tarín Vicente

**ISBN: 978-84-697-2074-5**

## EDITORIAL

Manuel Abeytua Jiménez

Presidente de la Sociedad Castellana de Cardiología.

Muchos son los pacientes con cifras altas de tensión arterial con o sin repercusión cardiovascular. Entre ellos, el grupo de los que presentan una HTA refractaria o resistente no es despreciable.

Consideramos la HTA resistente como la persistencia de valores de PA por encima de 140/90 a pesar del uso de tres o más fármacos hipotensores a dosis adecuadas, incluyendo un diurético.

Como una opción para su control, en los últimos años, hemos vivido la aparición de la técnica de la denervación renal, consistente en la realización de una ablación mediante radiofrecuencia de la innervación aferente y eferente de la arteria renal a través de la pared arterial.

Con la lectura de este capítulo de actualización, pretendemos clarificar las dudas que existen sobre esta técnica. Agradecemos a los Cardiólogos del Hospital Universitario Puerta de Hierro su acierto en revisar este tema.

## REVISIÓN TEMA: Ablación de arterias renales

Victor Castro Urda<sup>1</sup>, Arturo García Touchard<sup>2</sup>, Vanesa Moñivas Palomero<sup>3</sup>, Ignacio Fernández Lozano<sup>1</sup>, Javier Goicólea Ruigómez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Arritmias. <sup>2</sup>Unidad de Hemodinámica. <sup>3</sup>Unidad de Imagen. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El 34% de la población adulta presenta hipertensión arterial (HTA)<sup>1</sup>. Dicha entidad es la principal causa de mortalidad global correspondiendo al 13% de las muertes<sup>2</sup>. El manejo de la HTA implica una serie de estrategias respecto a los hábitos dietéticos y del estilo de vida así como al uso de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, en algunas ocasiones no es posible un control adecuado de los valores de presión arterial (PA) a pesar de las medidas empleadas.

La **HTA resistente** se define como la persistencia de valores de PA por encima de 140/90 a pesar del uso de tres o más fármacos hipotensores a dosis adecuadas, incluyendo un diurético<sup>3,4</sup>. La prevalencia de la HTA resistente no está bien definida pero en algunas estadísticas supone el 13% de la población con HTA<sup>5</sup>. Las causas de HTA refractaria son diversas (Tabla I). Dicha entidad empeora el pronóstico con tasas de hasta 3 a 6 veces mayores de eventos cardiovasculares fatales y no fatales respecto a pacientes con cifras de PA controladas. La HTA refractaria incrementa el riesgo de hipertrofia ventricular, microalbuminuria, enfermedad renal, disfunción endotelial, endurecimiento de las arterias carótidas y aterosclerosis<sup>6</sup>.

### Para recordar

- La HTA resistente se define como los valores de PA mantenidos por encima de 140/90 a pesar del uso de tres o más fármacos hipotensores a dosis adecuadas, incluyendo un diurético.
- Supone el 13% de la población con HTA.

Tabla I. Causas de hipertensión refractaria.

Sobrecarga de volumen	Por fármacos	Comorbilidad	Causa secundaria
Exceso de toma de sodio	No adherencia al tratamiento	Obesidad	SAHS
Retención de volumen por enfermedad adrenal	Dosis inadecuadas	Consumo excesivo de alcohol	Hiperaldosteronismo primario
	Combinaciones inapropiadas	Inactividad	Feocromocitoma
	Ciclosporina y Tacrolimus	Dieta baja en fibra	Hiperparatiroidismo
	Cocaína o anfetaminas		Coartación aórtica
	Simpaticomiméticos		Nefropatía parenquimatosa
	Productos de herbolario		Estenosis de la arteria renal
	Esteroides		Tumor intracraneal.
	AINEs		
	EPO		
	Anticonceptivos orales		

## ACTIVIDAD SIMPÁTICA RENAL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La experimentación en animales muestra que la estimulación de las fibras eferentes simpáticas renales provoca un incremento en la secreción de renina y un aumento de la reabsorción del sodio y de la resistencia vascular<sup>7,8</sup>. Dicho aumento en las resistencias se acompaña de una reducción en el flujo sanguíneo y finalmente de una reducción en la tasa de filtrado glomerular<sup>8</sup>. El efecto de liberación de renina esta mediado por el adrenoreceptor  $\beta_1$  mientras que los efectos sobre la reabsorción del sodio y el tono vascular lo hacen a través de los receptores  $\alpha$ -1b y  $\alpha$ -1a respectivamente. Por tanto, la denervación renal se traduce en una reducción de la liberación de renina, disminución de la natriuresis y en un aumento del flujo renal.

El incremento en la actividad simpática renal se postula como un mediador en el balance entre la natriuresis y la presión sanguínea. La denervación renal ha demostrado prevenir o retrasar el desarrollo de HTA, así como reducir su magnitud en diferentes modelos animales<sup>9</sup>.

Con respecto a las fibras aferentes renales se han descrito efectos centrales de tipo simpático-excitatorio así como simpático-inhibitorios de origen central, los cuales originan respuestas a nivel eferente renal para mantener un grado de actividad simpática renal (lo que facilita la excreción renal de sodio)<sup>10-12</sup>.

En animales con enfermedad renal crónica, la rizotomía dorsal a nivel D9-L1 interrumpe de forma selectiva la inervación aferente renal, reduciéndose el flujo simpático y la tensión arterial<sup>13</sup>. En pacientes con hipertensión maligna, la simpatectomía dorsolumbar llevaba a una reducción de los niveles de presión arterial, realizándose dicha técnica antes del desarrollo de los fármacos antihipertensivos<sup>14</sup>. Sin embargo, esta técnica fue abandonada debido al gran número e importancia de las complicaciones y comorbilidades que asociaba como por ejemplo, una clínica de ortostatismo muy incapacitante<sup>14</sup>. Además, el desarrollo de los fármacos antihipertensivos y el buen control de las cifras de HTA hizo que la técnica de la simpatectomía dorsolumbar fuera completamente abandonada.

Recientemente, se ha observado, que en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, la actividad simpática central se encuentra elevada cuando se mide en el nervio del músculo simpático<sup>15</sup>. La nefrectomía bilateral reduce la actividad simpática y disminuye las cifras de presión arterial en estos pacientes. El trasplante renal no es capaz de reducir la actividad simpática central, al contrario que la nefrectomía bilateral<sup>16</sup>.

Estos datos muestran, que los efectos simpático-excitatorios del sistema aferente renal juega un papel principal en el incremento de la actividad simpática central y por tanto, en el desarrollo de HTA en pacientes con enfermedad renal crónica.

### Para recordar

- La inervación aferente y eferente de las arterias renales interviene en la producción de renina, y en el paso de angiotensina I a angiotensina II, así como en el incremento de secreción de aldosterona por la glándula adrenal.
- Por estos mecanismos se regula el balance de retención de agua y sodio por parte del riñón y por consiguiente, en el control de la PA.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN HUMANOS

El primer estudio como “prueba del concepto” en humanos se publicó en 2009<sup>17</sup>. Se trataba de un estudio multicéntrico que se llevó a cabo en cinco centros hospitalarios. Se reclutaron 50 pacientes con hipertensión resistente -presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg con al menos tres fármacos antihipertensivos, en los que se incluía un diurético-. De ellos, se realizó el procedimiento en 45 pacientes, ya que 5 de ellos tuvieron que excluirse por problemas anatómicos. La PA media tomada en la consulta de los pacientes fue de 177/101 mmHg. Al mes del procedimiento se obtuvo una reducción significativa de los valores de PA de -14/-10 mmHg<sup>17</sup>.

Recientemente se ha publicado el resultado a largo plazo (36 meses de seguimiento) de 153 pacientes, en los que se incluían los 50 pacientes iniciales. El resultado a 36 meses estaba disponible para 88 de los pacientes<sup>18</sup>. El descenso en los valores de PA fue

significativo de  $-32/-14$  mmHg. El número de fármacos antihipertensivos no varió (media de 4.7 al principio del estudio). La PA registrada de forma ambulatoria mediante AMPA (automedida de la presión arterial en el domicilio) sólo se obtuvo en 12 pacientes. Entre los 9 pacientes respondedores a la terapia, el descenso fue menor en los valores de AMPA que en los obtenidos en la consulta médica ( $-11$  vs  $-27$  mmHg)<sup>17</sup>.

Tras este primer estudio, el cual suponía la “prueba del concepto” para la técnica se publicó, un año después, el primer ensayo randomizado, controlado y no ciego en el que se incluyeron 106 pacientes<sup>19</sup>. Los criterios de inclusión fueron ligeramente diferentes (PAS  $>160$  mmHg;  $>150$  mmHg para diabetes y en tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos). Si bien, el uso de un diurético no era un criterio indispensable para ser incluido, la gran mayoría de los pacientes lo tenían prescrito (89% randomizados al grupo de tratamiento y 91% de los controles). El número medio de fármacos fue de 5 en ambos grupos.

Se obtuvo una reducción de los valores de PA en el grupo de tratamiento de  $-32/-12$  mm Hg a los seis meses de seguimiento. Los valores medios basales de PA eran de 178/96 mmHg. En el grupo control no se obtuvo ningún cambio en los valores de PA (1/0 mmHg).

Con respecto a los valores de PA medida de forma ambulatoria (AMPA) se obtuvieron resultados de 45 de los 106 pacientes (42%). El descenso en los valores de PA fue de  $-11/-7$  mm Hg en el grupo de tratamiento comparado con una reducción de  $-3/-1$  mm Hg en el grupo control. De forma análoga al estudio anterior, el descenso de la PA, cuando se medía de forma ambulatoria, era inferior al que se obtenía cuando la medición se realizaba en la consulta.

En el estudio EnligHTN 1<sup>20</sup>, se empleó otro catéter, desarrollado por St. Jude Medical, donde la diferencia más notable respecto al empleado en los estudios Symplicity (Medtronic) radica en que se trata de un electrodo multipunto, al contrario que el anterior, donde la ablación se tenía que realizar punto a punto (Figura 1 y 2). Se acertaban los

tiempos del procedimiento, así como se simplificaba la técnica.



Figura 1. Catéter ENLIGHT. Multielectrodo. St. Jude Medical.



Figura 2. Catéter Symplicity. Medtronic.

Se trató de un estudio prospectivo no randomizado donde se incluyeron 46 pacientes con hipertensión refractaria (definida con los mismos criterios que en el Symplicity HTN-2).

A los seis meses de seguimiento se documentó un descenso en la PA medida en consulta de  $-26/-10$  mmHg y una reducción en la PA medida por AMPA de  $-10/-6$  mmHg.

Existe un estudio de pacientes con fibrilación auricular paroxística. A aquellos a los que se les iba a realizar una ablación de venas pulmonares, se les incluyó en un ensayo clínico randomizado<sup>21</sup> con aleatorización a ablación de arterias renales versus grupo control. Se trató de un estudio modesto y pequeño con 27 pacientes incluidos. Se obtuvo una reducción en las cifras de PA de  $-25/-10$  mmHg en el grupo de ablación renal en comparación con una reducción de  $-5/-3$  mmHg en el grupo control. Así mismo, se obtuvo una reducción significativa en la

recidiva de fibrilación auricular en el grupo en los que se realizó también ablación de las arterias renales. Es el único estudio de los realizados hasta la fecha, donde se ha empleado un “end point” de éxito del procedimiento. La ablación de las arterias renales se mantenía hasta que una estimulación a alta frecuencia en las arterias renales no originaba una elevación aguda en las cifras de PA.

Una de las críticas que se ha achacado a la técnica, es la falta de criterios para definir el éxito agudo del procedimiento. De alguna manera, se trata de un procedimiento ciego, en el que el operador no cuenta con ningún dato o factor que le sugiera que se ha tenido éxito agudo en la realización de la denervación renal. Como se ha indicado con anterioridad, el único estudio hasta la fecha, en el que se medía el efecto agudo de la denervación renal, fue el realizado de forma conjunta con el aislamiento de la venas pulmonares<sup>21</sup>.

Los buenos resultados obtenidos en los ensayos Symplicity, Enlight y otros estudios no randomizados o registros, hizo que la técnica se generalizase y que se tuvieran unas perspectivas muy positivas por parte de clínicos, intervencionistas y pacientes. De hecho, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó un documento de “consenso”, respecto al uso de la técnica de denervación renal en pacientes con HTA resistente<sup>22</sup>. Según la ESC, los pacientes candidatos a la realización de la denervación renal, debían cumplir los siguientes criterios:

- Pacientes con PAS medida en consulta > 160 mmHg (> 150mmHg en diabéticos)
- Tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos, incluyendo el uso de un diurético en los que se hayan descartado causas secundarias de HTA secundarias, así como la “pseudoresistencia” mediante la medición de AMPA
- Los pacientes debían presentar función renal conservada (Tasa de filtración glomerular  $\geq 45$  ml/min/1.73<sup>2</sup>)
- Y una anatomía de arterias renales favorable para la realización de la ablación (ausencia

de estenosis renal, arterias polares accesorias o revascularización renal previa).

En 2014, y probablemente tratándose del ensayo necesario para la aprobación por la FDA del dispositivo para uso en los Estados Unidos (la EMA ya lo había aprobado con anterioridad en Europa) se publican los resultados del estudio SYMPLICITY HTN-3<sup>23</sup>. Los resultados fueron recibidos por la comunidad científica con sorpresa evidente y cierta incredulidad

Se trató de un ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo y controlado con placebo (procedimiento “sham” o fantasma en el grupo control, lo cual representaba una novedad respecto a todos los estudios de denervación renal realizados hasta la fecha) que estudiaba la eficacia a los 6 meses de la denervación renal en pacientes con HTA refractaria definida como la presencia de PAS superior a 160 mmHg a pesar de tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos a dosis máximas toleradas, incluyéndose un diurético.

Se incluyeron 535 pacientes: 363 en el grupo de denervación renal con catéter Symplicity Medtronic® y 171 en el grupo placebo, consistente en la realización de una angiografía renal sin denervación renal. Los criterios de inclusión comprendían tres fases. Inicialmente se seleccionó a pacientes con tratamiento médico óptimo en las últimas 2 semanas (al menos 3 fármacos a dosis máximas toleradas de los cuales uno era un diurético) y con PAS en consulta  $\geq 160$  mmHg tras 3 mediciones. Posteriormente, se les indicaba la realización de una AMPA durante 2 semanas con 2 mediciones diarias, comprobando además la adherencia terapéutica mediante seguimiento y encuestas. Aquellos con una PAS media  $\geq 160$  mmHg se les colocaba una MAPA de 24 horas, seleccionando a aquellos con PAS media  $\geq 135$  mmHg.

Se excluyó a los pacientes con HTA secundaria, ingresos por emergencia hipertensiva en el último año y aquellos con contraindicaciones anatómicas: aneurisma arteria renal, estenosis arteria renal (>50%), intervención previa en arteria renal, diámetro de la arteria <4 mm y segmentos tratables <20 mm longitud. El ensayo fue doble ciego (ni el

paciente ni los asesores clínicos sabían si la denervación se había realizado). Durante los 6 meses siguientes no se hicieron cambios en el tratamiento a no ser que fuera imprescindible.

Se incluyeron 535 pacientes, correspondiendo al 37,1% de los pacientes escrutados (1.441). Todos los pacientes fueron incluidos en 88 centros de los Estados Unidos.

Los objetivos del estudio eran: cambio en la PAS tomada en consulta a los 6 meses, con una diferencia entre grupos de al menos 5 mmHg en las cifras en consulta y 2 mmHg en la MAPA, así como la evaluación de criterios de seguridad: muerte, insuficiencia renal avanzada, embolismo, complicaciones renovasculares, crisis hipertensivas al mes y nueva estenosis de la arteria renal (>70%) a los 6 meses.

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a las características basales y al tratamiento farmacológico. La media de fármacos antihipertensivos en ambos grupos fue de 5. Los resultados de PAS en consulta a los 6 meses fueron:  $-14,13 \pm 23,93$  mmHg en el grupo de tratamiento frente a  $-11,74 \pm 25,94$  mmHg en el grupo placebo, con una diferencia de  $-2,39$  mmHg; (IC 95%  $-6,89$  a  $2,12$ ;  $p=0,26$ ). Los resultados de PAS en MAPA, a los 6 meses fueron:  $-6,75 \pm 5,11$  mmHg en el grupo de tratamiento frente a  $-4,79 \pm 17,15$  mmHg en el grupo placebo, con una diferencia de  $-1,96$  mmHg; (IC 95%  $-4,97$  a  $1,06$ ;  $p=0,98$ ). En el análisis por subgrupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Y se cumplieron los criterios de seguridad comentados.

Se concluye que, al contrario de otros estudios previos publicados, en este primer ensayo doble ciego, aleatorizado y comparado con “procedimiento fantasma”, la denervación es segura, pero no consigue disminuir la PAS significativamente en pacientes con HTA refractaria.

En la figura 3 se observan los datos de PA obtenidos en todos los estudios SYMPPLICITY.

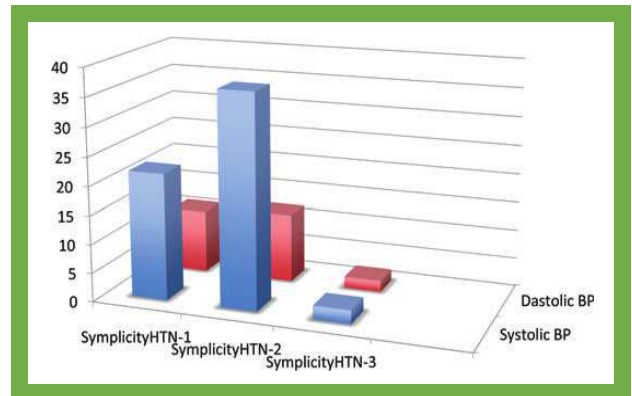


Figura 3. Reducción en los valores de PAS y PAD tras ablación renal en los estudios Symplicity.

### Para recordar

- El estudio SYMPPLICITY HTN-3 es el estudio más grande y con mayor rigor científico realizado hasta la fecha
- Se trata del primer ensayo doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo mediante “procedimiento fantasma”.
- Los resultados del estudio muestran que la denervación es segura, pero no consigue disminuir la PAS significativamente en pacientes con HTA refractaria.

En el Congreso Europeo de Barcelona (ESC 2014), se han comunicado recientemente los resultados a 12 meses de seguimiento del SYMPPLICITY HTN 3, sin haber diferencias significativas entre el descenso de las cifras de PA obtenidas mediante la técnica de la ablación y el grupo control. El procedimiento sigue permaneciendo seguro desde el punto de vista de complicaciones y efectos adversos. Existen varias teorías para la explicación de los resultados negativos obtenidos en el estudio.

1. Es posible que la ablación de las arterias renales en humanos simplemente no sea efectiva y que la reducción de las cifras de PA obtenidas en los registros o en los estudios controlados con placebo se deban a un fenómeno de “regresión a la media” o a sesgos propios de los estudios no randomizados.
2. Podría ser posible que el “poder estadístico” del ensayo SYMPPLICITY 3 no sea lo suficientemente alto para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, ya que el cálculo del tamaño muestral del estudio se hizo en base a los resultados obtenidos en

los ensayos previos de denervación renal, en los que parece que el efecto del tratamiento se pueda encontrar sobreestimado. Sin embargo, el SYMPLICITY 3 es el mayor estudio realizado hasta la fecha, con una inclusión de pacientes muy superior a la realizada en estudios anteriores. No obstante, el número de pacientes, es claramente inferior cuando se compara con estudios con fármacos antihipertensivos donde el número de pacientes suele ser de miles.

3. El procedimiento puede haberse realizado de manera no efectiva. Es interesante que los 535 pacientes fueron incluidos en 88 centros en los Estados Unidos. Globalmente, se realizaron 364 procedimientos de denervación por 111 operadores, lo que arroja una media de procedimientos de aproximadamente 3 por operador. Ya que la técnica, no estaba aprobada por la FDA y no se realizó ningún procedimiento previo a la inclusión, los operadores pasaron la “curva de aprendizaje” con pacientes ya incluidos en el ensayo. El 31% de los operadores tan sólo realizó un procedimiento y solamente 26 operadores realizaron  $\geq 5$  casos. Si bien se realizó un análisis "post hoc" en el que no había diferencias significativas entre los resultados de los pacientes, en los que el procedimiento había sido realizado por operadores con mayor experiencia en comparación con aquellos con menor experiencia, dicho análisis presenta una limitación estadística por el escaso número de operadores considerados como “experimentados” ( $> 5$  procedimientos).
4. El conocimiento de la inervación de las arterias renales era insuficiente en el momento de la realización del estudio SYMPLICITY-3. Una de las recomendaciones para la realización del procedimiento con el catéter Symplicity, era empezar la ablación de forma distal e inferior para posteriormente retirar y rotar, para la realización de cuatro ablaciones focales con una orientación anterior, inferior, superior y posterior con una distancia de  $\geq 5$  mm entre cada aplicación<sup>24</sup>. Recientemente se ha publicado un artículo<sup>25</sup>, en el que se estudia la anatomía de la inervación renal en 20 cadáveres (12 con hipertensión arterial y 8 normotensos). Se concluye que existe mayor número de nervios en los segmentos proximales y

mediales que en los distales de las arterias renales. La distancia media desde la luz del vaso a los nervios es mayor a nivel proximal que distal (Figura 4). La distribución circunferencial de los nervios periarteriales es mayor en la región ventral que en la dorsal. La densidad de las fibras eferentes es mayor que la de las fibras aferentes. Las arterias renales accesorias están rodeadas de nervios simpáticos. No hay diferencia en la anatomía de los nervios en función de que los pacientes sean o no hipertensos. Por dichos motivos, parece razonable una mayor focalización sobre las partes más proximal o medial de la arteria, en su vertiente ventral, siendo la parte más distal menos importante para el objetivo de la denervación renal. Sin embargo, ya que la distancia desde la pared arterial hasta la inervación es más larga en la parte proximal, la denervación renal a nivel proximal y medio se hace más dificultosa por dificultades en el acceso de la radiofrecuencia a la localización de los nervios aferentes y eferentes. En el Euro PCR (2014) se analizaron algunos datos “post hoc” del SYMPLICITY 3. Se mostró que un mayor número de ablaciones realizadas se asociaba con una reducción progresiva en los valores de PA. También se observó que en el 75% de los pacientes no se había ablacionado en los cuatro cuadrantes de la circunferencia, en al menos una de las arterias. Aquellos pacientes en los que se ablacionó en los cuatro cuadrantes de las dos arterias obtuvieron mayores beneficios que el resto de pacientes. El desarrollo de catéteres multielectrodo montados sobre balones o cestas puede contribuir a un mejor contacto y distribución en el número y localización de las ablaciones que un electrodo focal.

#### Para recordar

- La densidad de nervios es mayor en los segmentos proximales y mediales que en los distales de las arterias renales.
- La distancia media desde la luz del vaso a los nervios es mayor a nivel proximal que distal.
- Existe mayor presencia de nervios en la región ventral arterial en comparación con la región dorsal.



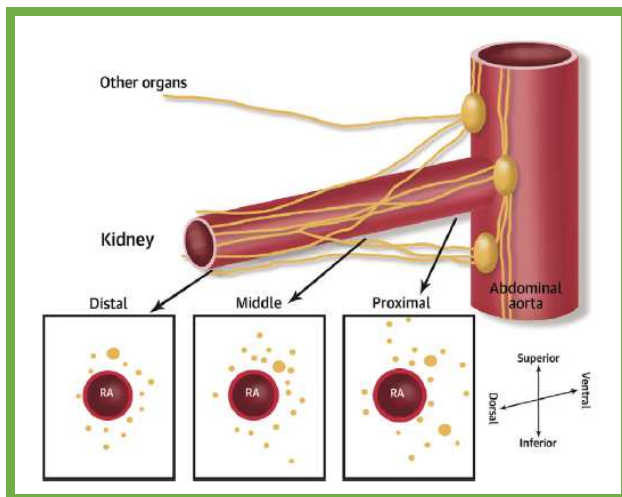


Figura 4. Inervación de arteria renal. La densidad es mayor a nivel proximal y media, donde la distancia hasta la pared arterial es mayor.

5. La medicación antihipertensiva podría no estar del todo estabilizada anteriormente a la randomización. Según protocolo, no se permitían cambios en la medicación en las dos semanas previas a la randomización. Sin embargo, sabemos por otros estudios, que el máximo efecto obtenido tras la introducción de una nueva medicación antihipertensiva puede tardar hasta ocho semanas. Por tanto, es posible, que en el SYMPLICITY 3, los pacientes no se encontraran totalmente estabilizados, respecto a sus cifras de PA, en el momento de la aleatorización. El descenso marcado en los valores de PA en la rama placebo apoya esta teoría.
6. El 40% de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en tratamiento con vasodilatadores directos, lo que correspondió a un mayor porcentaje que en los estudios anteriores. (donde el porcentaje llegaba al 20%) El tratamiento con vasodilatadores directos se mostró como un factor predictor para la pobre respuesta a la técnica de la denervación renal. Por el contrario, el uso previo de inhibidores de la aldosterona se mostró como un factor favorable para la buena respuesta a la técnica.
7. La población incluida en el SYMPLICITY 3 es diferente a la de los estudios previos, que habían sido realizados en Europa y Australia. El 25% de la población incluida eran de raza negra y en un análisis de subgrupos, el grupo control obtuvo mayor reducción en las cifras de PA en individuos de raza negra en comparación con otras razas (-17,8 mmHg vs -8,6 mmHg). En la

HTA con bajos niveles de renina, habitual en afroamericanos, se responde pobremente al tratamiento con IECA y betabloqueante con mejor respuesta al tratamiento con diuréticos y betabloqueantes<sup>26</sup>.

#### Para recordar

- El tratamiento con vasodilatadores directos se mostró como un factor de mala respuesta al tratamiento con denervación renal.
- El tratamiento con inhibidores de la aldosterona se asoció a una buena respuesta a la técnica de denervación.

## CONCLUSIONES

La HTA es una entidad prevalente asociada a una elevada morbimortalidad y a un importante gasto sanitario. Existe un grupo de pacientes, en los que el control de los niveles de PA no es posible a pesar del uso de la combinación de al menos tres fármacos antihipertensivos de diferentes clases. Dichos pacientes presentan una HTA refractaria o resistente.

En los últimos años hemos vivido la aparición de la técnica de la denervación renal, consistente en la realización de una ablación mediante radiofrecuencia de la inervación aferente y eferente de la arteria renal a través de la pared arterial.

Los resultados de los estudios iniciales, así como los randomizados no controlados con placebo despertaron el interés de los clínicos, intervencionistas, industria y pacientes que recibieron los datos con gran optimismo.

La comunicación y posterior publicación del resultado neutro del ensayo SYMPLICITY HTN-3 fue recibido con incredulidad y sorpresa por la comunidad científica. Sin embargo, se trata del estudio más largo y mejor diseñado desde un punto de vista de rigor científico hasta la fecha, ya que se trata de un ensayo randomizado y controlado con “procedimiento ficticio” en el grupo control.

Existen varias teorías sobre la divergencia de los resultados obtenidos en los primeros estudios o registros con el obtenido en el SYMPLICITY 3.

En la actualidad, la técnica de la denervación renal no debe caer en una “vía muerta” y debe seguir progresando en su desarrollo a través de la experimentación clínica, no pareciendo razonable su uso, fuera de registros o ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369
- 2- World Health Organization, “Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks”, Geneva, Switzerland, 2009.  
[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)
- 3- A.V Chobanian G, Bakris L, Black R et al. “Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, “Hypertension, vol. 42, no, 6, pp. 1206-1252, 2003
- 4- D.A. Calhoun D, Jones S, Textor et al. “Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment”. A scientific statement from the american heart association professional education committee of the council for high blood pressure research”. *Hypertension*, vol 51, no 6, pp, 1403-1419, 2008.
- 5- S.D. Persell, “Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008,” *Hypertension*, vol. 57, no. 6, pp. 1076–1080, 2011.
- 6- L. Sans Atxer and A. Oliveras, “Denervación simpática renal en la hipertensión arterial resistente,” *Medicina Clínica De Barcelona*, vol. 140, no. 6, pp. 263–265, 2013.
- 7- Koepke JP, DiBona GF. Functions of the renal nerves. *Physiologist* 1985; 28:47–52.
- 8- DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:R633–R641.
- 9- DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298:R245–253.
- 10- Kopp UC, Smith LA, DiBona GF. Renorenal reflexes: neural components of ipsilateral and contralateral renal responses. *Am J Physiol* 1985; 249 (4 Pt 2):F507–517.
- 11- Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hypertens* 2002; 15:717–724.
- 12- Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71:659–682.
- 13- Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2):878–882.
- 14- Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS. Sympathectomy for hypertension; follow-up of 212 patients. *Br Med J* 1959; 1:142–144.
- 15- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912–1918.
- 16- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in endstage renal disease. *Circulation* 2002; 106:1974–1979
- 17- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.
- 18- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383:622–629.
- 19- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903–1909.
- 20- Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of amulti-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur Heart J* 2013; 34:2132–2140.
- 21- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1163–1170.
- 22- F. Mahfoud, T. F. Luscher, B. Andersson, I. Baumgartner, R. Cifkova, and C. DiMario, “Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation,” *European Heart Journal*, vol. 34, no. 28, pp. 2149–2157, 2013.
- 23- Deepak L. Bhatt, David E. Kandzari, William W. O'Neill, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-1401
- 24- Bertog SC, Blessing E, Vaskelyte L, et al. Renal denervation: tips and tricks to perform a technically successful procedure. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R83–8.
- 25- Kenichi Sakakura, Elena Ladich, Qi Cheng, et al. Anatomic Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:635–43
- 26- Rifkin DE, Khaki AR, Jenny NS, McClelland RL, Budoff M, Watson K, Ix JH, Allison MA. Association of renin and aldosterone with ethnicity and blood pressure: the multiethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2014; in press.

